

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N° _____

781

T H E S E
pour le
DOCTORAT en MEDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

BIOUX Bernard

Né le 23 Décembre 1936, à Malo-les-Bains (Nord)
Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

L'OBESITE CONGENITALE GRAVE, AVEC DYS-REGULATION GLYCEMIQUE
HYPOGONADISME, HYPOTONIE, RETARD STATURAL ET RETARD MENTAL

(Syndrome de PRADER, LABHART et WILLI)

Président : M. JULIEN MARIE - Professeur.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550219_0038

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1962

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT en MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

BIoux Bernard

Né le 23 Décembre 1936, à Malo-les-Bains (Nord)
Externe des Hôpitaux de Paris.

Présentée et soutenue publiquement le

L'OBESITE CONGENITALE GRAVE, AVEC DYS-REGULATION GLYCEMIQUE
HYPOGONADISME, HYPOTONIE, RETARD STATURAL ET RETARD MENTAL

(Syndrome de PRADER, LABHART et WILLI)

Président : M. JULIEN MARIE - Professeur.



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BENARD (H.), BULLIARD (H.),
CADENAT (F.), CHABROL (E.), CHAMPY (C.), DEBRE (R.), FEY (B.), GASTINEL (P.),
HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LANTUEJOUL (P.), LAROCHE (G.),
LEVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MATHIEU (P.), MOCQUOT (P.), MONDOR (H.),
MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), OLIVIER (E.), PASTEUR-VALLERY-
RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), QUENU (J.), RICHTER (C.), SENEQUE (J.),
STROHL (A.), TANON (L.).

DOYEN Léon BINET.
Membre de l'Institut.

1er ASSESSEUR Jean VERNE.
2ème ASSESSEUR Gaston CORDIER.

I- PROFESSEURS

1°) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a- Professeurs titulaires :

Anatomie	MM. DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	(JAYLE (M.F.) (SCHAPIRA (G.))
Biologie appliquée à l'Education physique et aux sports	CHAILLEY-BERT (P.)
Biologie médicale.....	FAUVERT (R.)
Cancérologie médicale et sociale.....	BERNARD (J.)
Embryologie	GIROUD (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie (Lariboisière)	N....
Histologie	VERNE (J.)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale	PIEDELIEVRE (R.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	GALLIARD (H.)
Pathologie chirurgicale	HUGUIER (J.)
Pathologie exotique	LAVIER (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.P.)
Pathologie médicale	MILLIEZ (P.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	BOUDIN (G.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	(BINET (L.) (BARGETON (D.))
Physiologie et pathologie obstétricale	LEPAGE (F.)

	(Boucicaut.....	LENEGRE (J.)
	(Broussais.....	SOULIE (P.)
	(Cochin.....	JUSTIN-BESANCON (L.)
Cliniques médicales	(Cochin.....	BROUET (G.)
	(Hôtel-Dieu.....	BARIETY (M.)
	(Lariboisière.....	SEZE (S. de)
	(Pitié.....	DREYFUS (G.)
	(Saint-Antoine....	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat).....		DEBRAY (C.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)		GENNES (L. de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu).....		DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié).....		DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière).....		GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	(Baudelocque.....	LACOMME (M.)
	(Foch (Suresnes)..	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)..		VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....		RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière).....		AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul).....		LELONG (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades).....		MARIE (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec).....		BERNARD (E.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)		MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)		COSTE (F.)
Clinique stomatologique (Pitié).....		DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard).....		ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine).....		LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique		GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique		PADOVANI (P.)
Séméiologie médicale		DOMART (A.)
Séméiologie et clinique chirurgicales		POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker).....		COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)		TURPIN (R.)

b- Professeurs à titre personnel :

	(BOUR (H.)
Médecine	(LHERMITTE (F.)
	(PEQUIGNOT (H.)

II- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

	(CABROL (C.)
Anatomie	(GOUINAUD (C.)
	(GILLOT (G.)
	(OLIVIER (G.)

MM.

	(GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.)
Anatomie pathologique	(ABELANET (R.) {BUSSE (F.) {CHOMETTE (G.) {GOUYGOU (Ch.) m. conf. {NEZELOFF (Ch.) {ORCEL (L.) {PAILLAS (J.)
Anesthésiologie	{KERN (E.) {VOURC'H (G.) {BARBIER (P.) {CHRISTOL (D.)
Bactériologie	{LE MINOR (L.) {TOURNIER (P.) {BAULIEU Et. m. conf. {BOURILLON (R.) {CARTIER (P.)
Biochimie médicale	{DREYFUS (J.Cl.) {GONNARD (P.) {KRUE (J.) {JEROME (H.)
Biologie appliquée à l'Education Physique et aux Sports	PLAS (F.) {BOIRON (M.) {DENOIX (P.)
Carcinologie	{MATHE (G.) {SELIGMANN (M.)
Dermato-Syphiligraphie	{CIVATTE (J.) {DUPERRAT (B.)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G.) {BESSIS (M.) {BILSKI-PASQUIER (G.)
Hématologie	{DAUSSET (J.) {DUHAMEL (G.) {COUJARD (R.) pr. s. ch.
Histologie	{MAROIS (M.) {RACADOT (J.) {BESANCON (F.) {CORNET (A.)
Hydrologie	{BOYER (J.) pr. s. ch. {BLANCHER (G.) {CORRE-HURST (Mme L.) {SAPIN-JALOUSTRE (H.)
Hygiène	

	MM.
Maladies Infectieuses	(BASTIN (R.) (DUPONT (V.)
	(DEROBERT (L.) pr. s. ch. (FOURNIER (E.)
Médecine légale	(GUENIOT (M.) (HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
	(GRANJON (A.) (HERVET (E.) (LE LORIER (G.) (LEVY (J.) (MORIN (P.)
Obstétrique	(MUSSET (R.) (ROBEY (M.) (SENEZE (J.) (SUREAU (C.) (THOYER-ROZAT (J.)
	(BREGEAT (P.)
Ophthalmologie	(DUBOIS (A.) (SARAUX (H.)
	(JUDET (R.) (MEARY (R.)
Orthopédie	(POSTEL (M.) (RAMADIER (J.)
	(DEBAIN (J.)
Oto-rhino-laryngologie.....	(PIALOUX (P.)
	(GOLVAN (Y.)
Parasitologie	(LAPIERRE (J.)
	(BARCAT (J.) (BINET (J.P.) (CAUCHOIX (J.) (CERBONNET (G.) (CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch.)
Pathologie chirurgicale	(DUBOST (Cl.) (FAUREL (J.) (FLABEAU (F.) (GARBAY (M.) (GARNIER (H.) (Cl.de) GAUDART-d'ALLAINES (GERMAIN (A.) (LATASTE (J.) (LEVEQUE (B.)

MM.

Pharmacologie	{BOISSIER (J.) {LECHAT (P.) {BARRES (G.) {DEJOURS (P.)
Physiologie	{DURAND (J.) {GIRARD m. conf. {HUGELIN (A.) {SCHERRER (J.) {CHANTEUR (J.) {GOUGEROT (L.) m. conf. pr. s. ch.
Physique médicale	{GREMY (F.) m. conf. {MILHAUD (G.) {PELLERIN (P.) {ROUCAYROL (J. Cl) {TUBIANA (M.) m. conf.
Pneumo phtisiologie	{KREIS (B.) {MEYER (A.) {RENAULT (P.)
Psychiatrie	PICHOT (P.) {DENIKER (P.) {DUCHE (D.)
Psychiatrie infantile	{FLAVIGNY (H.) {LAPRESLE (J.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)
Stomatologie	{CERNEA (P.) {CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. {GRELLET (M.)
Thérapeutique	{CHASSAGNE (P.) {LAMOTTE (M.) {MARCHE (J.)
Urologie	{AUVERT (J.) {MOULONGUET (A.) {QUENU (L.)

III- PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES
CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE
à titre permanent.

MM.

Anatomie	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale	{ ABOULKER (P.) AMELINE (A.), pr. s. ch. VERNE (J.M.)
Clinique médicale	{ PERRAULT (M.) RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.)
Clinique ophtalmologique	{ DESVIGNES (P.) OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique.....	MADURO (R.)
Clinique pédiatrique et puériculture	LAPLANE (R.)
Clinique psychiatrique	BARUK (H.)
Clinique urologique	KUSS (R.)

IV- PROFESSEURS DETACHES

DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.
V. CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE	{ BOLTANSKI (E.) LAUNAY (C.)

Secrétaire générale de la Faculté	M. LENA (J.)
Secrétaire principal	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque {	
Conservateur du Musée d'Histoire de la {	M. le Docteur HANN (A.)
MédecineK{	
Conservateur	Mlle DUMAITRE (P.)
	{ Mmes CONTET (J.), FORGET (F.)
Bibliothécaires	{ Mlles LAURENT (H.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)

Par délibération en date du 9 Décembre 1798, l'Ecole a arrêté que
es opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées
oivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle
'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PERE

A MA MERE

A TOUS LES MIENS

A TOUS MES AMIS

A Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Professeur de la Chaire de Pédiatrie Sociale
à la Faculté de Médecine de Paris
Directeur de l'Institut de Pédiatrie Sociale
Médecin des Hôpitaux
Officier de la Légion d'Honneur

Qui a bien voulu nous faire l'honneur d'accepter
la présidence de cette thèse.

A Monsieur le Professeur agrégé ROYER

Il a bien voulu nous donner les
directives qui ont présidé à l'élabo-
ration de ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre
admiration et de notre reconnaissance.

A Monsieur le Docteur GABILAN

Qui nous a aidé de ses conseils et
qui a été notre guide

Qu'il trouve ici le témoignage de la
reconnaissance que nous lui devons.

A TOUS NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

AU COURS DE L'EXTERNAT

1ère année : Monsieur le Professeur MENEGAUX
Monsieur le Docteur MONOD-BROCA

2ème année : Monsieur le Professeur agrégé JOSEPH
Monsieur le Professeur MICHAUX

3ème année : Monsieur le Professeur ALAJOUANINE
Monsieur le Professeur CASTAIGNE
Monsieur le Professeur LELONG

4ème année : Monsieur le Professeur Agrégé MOZZICONACCI
Monsieur le Professeur JULIEN MARIE

Dans le cadre des obésités de l'enfance avec encéphalopathie, un certain nombre de cas, à début précoce et résistant à un régime hypocalorique, ne relève d'aucune anomalie endocrinienne évidente.

PRADER, LABHART et WILLI avaient insisté dès 1956, sur un ensemble symptomatique rencontré chez plusieurs enfants, dont l'histoire pathologique était fort ressemblante: hypotonie musculaire considérable de la période néo-natale, s'améliorant progressivement, tandis que se manifestaient simultanément une obésité à début précoce, un retard statural et une débilité mentale, l'évolution ultérieure pouvant se faire vers un diabète sucré.

Nous rapportons ici les observations de quatre enfants qui nous paraissent pouvoir se rattacher au même ensemble.

La première observation concerne l'enfant MAL... Gisèle, née le 9 Février 1954, et que nous aurons l'occasion d'examiner à deux reprises.

Cette enfant ne présente aucun antécédent familial particulier : les parents sont normaux à l'exception d'une discrète adiposité maternelle ; un cousin et une cousine sont très adipeux ; on ne connaît aucun cas d'oligophrénie ou de nanisme dans la famille et il n'y a pas d'autre enfant, sauf un frère plus jeune qui fait d'ailleurs l'objet de l'observation suivante.

L'histoire pathologique semble débiter dès la vie intra-utérine, puisque la mère n'a perçu aucun mouvement du fœtus pendant toute la durée de sa grossesse.

L'accouchement, difficile et prolongé, a eu lieu à terme (poids de naissance : 4 kilos). L'enfant est née cyanosée, a dû être réanimée longuement par bains chauds et froids.

Dès le deuxième jour, apparaissent des crises convulsives généralisées qui se reproduiront fréquemment jusqu'à l'âge de 6 mois 1/2 ; il ne semble pas y avoir eu d'épisode lipothymique ou comateux.

Par ailleurs, pendant toute la période néo-natale, l'enfant reste particulièrement calme, inerte, adynamique, ne criant que rarement et d'une voix faible ; l'allaitement au sein n'a pas été possible du fait de la faiblesse de ce nourrisson ; elle est mise d'emblée au lait artificiel, mais l'alimentation reste difficile. Constipation et vomissements sont fréquents dans les premiers mois.

Le développement psycho-moteur a été très ralenti : l'enfant a souri tard, n'a tenu assise qu'à un an et debout qu'à 2 ans, n'a marché seule qu'à 3 ans ; premiers mots à 18 mois.

L'obésité et le retard de croissance sont apparus progressivement et bien qu'aucun chiffre exact du développement staturo-pondéral ne soit connu, on sait cependant que l'enfant a toujours été plus petite et plus grosse que les enfants de son âge.

A l'âge de 5 ans 1/2 (Octobre 59), lors d'un traitement par l'extrait thyroïdien (3 cg/jour), l'enfant devient agitée, instable, capricieuse et agressive, alors qu'elle est habituellement douce et calme. Ces troubles du comportement alternent avec des phases de somnolence prolongée.

Elle est d'abord hospitalisée à Caen, puis rapidement adressée dans le service du Professeur JULIEN MARIE aux Enfants-Malades, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme chez l'Enfant (Professeur agrégé ROYER).

A l'examen, l'enfant, alors âgée de 5 ans et 10 mois, présente un retard statural modeste (-11 %, 101 cm), mais surtout une obésité déjà importante ; elle pèse en effet 22 kilos (normale pour la taille : 15 k 500), soit +40 %. L'adiposité atteint la face, le tronc et la racine des membres, mais respecte les extrémités.

A l'examen neurologique, on trouve une hypotonie marquée avec hyperlaxité ligamentaire ; les réflexes tendineux sont difficiles à obtenir mais présents ; la force musculaire segmentaire est normale, les paires crâniennes également ; enfin l'état de conscience est et restera parfaitement normal durant toute la durée de l'hospitalisation (21/12/59 au 4/2/60).

Le reste de l'examen somatique ne montre pas d'anomalies : téguments et phanères, coeur et poumons sont normaux (tension artérielle : 12,5/8,5) ; au niveau de l'abdomen, sous une paroi épaisse, le bord inférieur du foie semble perçu, débordant de quelques centimètres ; les organes génitaux externes sont normaux ; il n'y a pas de dysmorphie notable, hormis un genu-valgum bilatéral.

L'examen psychologique confirme une petite débilité mentale avec attention très labile : le quotient intellectuel au Termann-Merill est à 88.

Cliniquement, on se trouve donc devant l'association : hypotonie musculaire, obésité, retard statural et débilité mentale, chez une fillette de près de 6 ans.

Un bilan paraclinique est alors pratiqué :

- Une néoformation hypothalamo-hypophysaire est d'emblée éliminée ; en effet :
- le fond d'oeil et le champ visuel sont normaux ;
- les radios du crâne ne montrent pas d'anomalies, y compris dans la région sellaire ;

- l'électroencéphalogramme est normal ;
- de même que l'encéphalographie gazeuse ;
- il n'y a pas de polyurie ni de polydipsie, de troubles de dilution ou de concentration.

- Les explorations thyroïdiennes permettent de conclure à un fonctionnement normal de la glande :

- âge osseux : tous les points d'ossification de 5 et 6 ans sont présents ;
- âge dentaire : les radios laissent deviner la proche apparition des dents de 6 ans ;
- le taux de cholestérol est à 2 g 23 puis 2 g 05 ;
- une première fixation d'iode I32 faite le 4/1/60 donne des résultats assez bas :
 - 8 % à la deuxième heure
 - 8 % " quatrième heure
 - 6 % " sixième heure

Refaite à l'hôpital d'Orsay le 18-1-60, elle donne des résultats à la limite inférieure de la normale avant et après T.S.H.

	Avant T.S.H.	Après T.S.H.
3ème heure	13 %	22 %
5ème heure		30 %
6ème "	20 %	
7ème "		40 %

Il n'a pas été fait de cartographie thyroïdienne.

- L'épreuve à l'insuline montre l'existence d'une hypersensibilité tout à fait nette mais corrigée par l'ACTH.

	Avant A.C.T.H.	Après A.C.T.H.
A jeun, glycémie à	0 g 69	0 g 88
injection intra-musculaire de 2 un. d'insuline		
Après 30 min.	0,38	0,63
" 1 heure	0,31	0,60
" 2 heures	0,25	0,69
" 3 "	0,25	0,69

- Les dosages hormonaux sont normaux avant ACTH ; il n'y a pas d'élévation après stimulation surrénalienne :

	Avant A.C.T.H.	Après A.C.T.H.
17 hydroxy.sang.	16 gamma	17 gamma
17 céto-urinaires: 2 mg/24 h.	2,40/24heures	2mg /24 heures
17 hydroxy.urin.: 0,50/24 h.	1,80/24heures	0,90mg/ 24 h.

- Enfin l'hémogramme ;
l'examen chimique du sang, sont normaux.

Le diagnostic à la fin de cette première hospitalisation, reste imprécis: aucune anomalie endocrinienne ne peut être retenue. Dans l'hypothèse d'un petit déficit hypophysaire on entreprend néanmoins un essai de traitement par l'hydrocortisone à la dose de 20 puis 15 mg par jour et par l'extrait thyroïdien : 4 puis 6 cg par jour.

Un régime alimentaire hypocalorique est également recommandé ainsi qu'un modérateur de l'appétit (Préludine).

Ce traitement sera poursuivi de Février à Décembre 1960, sans aucune amélioration ; bien au contraire, l'infiltration adipeuse continue à augmenter très rapidement (l'accroissement pondéral va atteindre 8 kilos en moins d'un an) ; l'appétit est excessif et la polyphagie insatiable.

L'enfant est à nouveau hospitalisée dans le service à l'âge de 6 ans 11 mois (du 6/1/61 au 6/2/61).

Le retard statural persiste inchangé : la taille n'est que de 107 cm (normale : 119), soit -10 %.

Par contre, l'obésité est devenue extraordinaire : l'enfant pèse 30 kilos (normale pour la taille : 17 kg), soit un excès pondéral de +73 %. Cette adiposité respecte toujours les extrémités avec acromicrie remarquable des mains et des pieds.

L'hypotonie musculaire antérieure persiste ; les réflexes tendineux sont toujours difficilement obtenus.

La tension artérielle est à 11/7,5 ; les organes génitaux externes sont normaux ; le reste de l'examen somatique est normal.

Les examens complémentaires précédents sont à nouveau demandés :

- Le bilan neurologique ne s'est pas modifié : fond d'oeil, champ visuel, radios du crâne, électroencéphalogramme restent normaux.

- Le taux des protides (70 g) et lipides (5 g) sanguins est normal ; le métabolisme phospho-calcique également : calcémie à 106 mg, phosphorémie à 52 mg, phosphatases alcalines à 8,8 un. Bodansky ; calciurie 17 mg/24 h (0,6 mg/kg/24 h) phosphaturie : 240 mg/24 h.

- Il n'y a pas d'insuffisance thyroïdienne :

- . âge osseux de 7 ans ;
- . taux de cholestérol assez bas : 1 g 20.

- La fixation thyroïdienne est maintenant normale, et non modifiée par la T.S.H.

	Avant T.S.H.	Après T.S.H.
3ème heure	19 %	18 %
6ème "	28 %	28 %

le scintigramme montre une glande thyroïde en position normale.

- La tendance à l'hypersensibilité à l'insuline n'est plus retrouvée :

	Avant A.C.T.H	Après A.C.T.H.
à jeun, la glycémie est à	0 g 75	0 g 88
injection intra-musculaire de 3 un. d'insuline		
30 minutes après	0,62	0,62
1 heure "	0,50	0,69
2 " "	0,44	0,88
3 " "	0,50	0,90

- L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire est normale :

Glycémie à jeun 0,44

absorption de 26 grammes de glucose

30 minutes après	0,88
1 heure "	0,78
2 " "	0,53
3 " "	0,47

- Le taux des acides gras non estérifiés du sérum est normal, 740 mEq. par litre à jeun, de même que l'épreuve de mobilisation des graisses de réserve à l'adrénolyse : une heure après injection intra-musculaire de 0,9 mg d'adrénaline, les N.E.F.A. passent de 740 à 1520 mEq/litre.

Les variations de la glycémie au cours de la même épreuve sont les suivantes :

0 g 60 au départ
1,25 une demi-heure après
2,15 une heure après
1,95 deux " "
0,70 quatre " "

- Quant aux dosages urinaires des éliminations surrénaliennes, ils sont normaux avant et après A.C.T.H.

	Avant A.C.T.H.	Après A.C.T.H.
17 cétostéroïdes	1 mg 65 /24 h	3 mg 40 /24 h
17 hydrocorticoïdes	2 mg 40 /24 h	7 mg 75 /24 h

- Enfin la chromatographie des acides aminés urinaires est normale ; la chromatine nucléaire est de type féminin.

Au terme de ces examens, l'enfant est rendue à sa famille sans que nous ayons pu conseiller un traitement efficace du syndrome qu'elle présente.

Et pour résumer cette première observation, nous pouvons dire qu'il s'agit ici d'une petite fille de 7 ans que nous suivons depuis deux ans pour une obésité à début précoce, actuellement considérable et rapidement croissante, respectant d'ailleurs les extrémités, associée à un retard statural modéré, à une petite débilité mentale et à une hypotonie musculaire.

Dans les antécédents, on retient l'existence d'une adynamie certaine, d'abord intra-utérine puis néo-natale, avec accidents convulsifs inexpliqués dans les 6 premiers mois.

Les explorations complémentaires n'ont pas permis de retrouver d'anomalies endocriniennes notables. Des troubles de la régulation glycémique ont été cependant mis en évidence lors du premier séjour de l'enfant dans le service, avec hypersensibilité à l'insuline, non retrouvée un an plus tard.

Cet ensemble symptomatique et biologique nous paraît pouvoir être rattaché au syndrome décrit par PRADER, LABHART et WILLI.

Au cours de la deuxième hospitalisation de cette malade, nous avons pu observer en même temps, son jeune frère Patrick et noter chez lui, des troubles en tous points comparables à ceux de sa soeur. C'est son observation que nous rapportons maintenant.

En effet, Patrick MAL... présente une histoire pathologique et un ensemble clinique tout à fait identiques. La précocité d'apparition des différents symptômes est à souligner d'emblée dans l'observation de cet enfant pour lequel nous avons pu avoir des renseignements précis dès les premiers mois, du fait du caractère familial de la maladie.

Au cours de la grossesse, nous apprenons que la mère a certes perçu des mouvements foetaux, mais ceux-ci ont été d'une intensité très faible.

L'accouchement, difficile et prolongé, a eu lieu trois semaines après le terme prévu et a dû être terminé au forceps. L'enfant a crié immédiatement, son poids de naissance était de 4 kg 270 pour une taille de 55 cms. Un céphalématome et une paralysie faciale gauche disparaîtront rapidement.

Deux crises convulsives généralisées, accompagnées de cyanose importante surviennent aux deuxième et troisième jours. Une autre crise se déroule au 9ème jour, en l'absence de la famille : l'enfant est retrouvé pâle, inerte et comateux. Il n'y a pas eu de nouveaux épisodes convulsifs depuis la période néo-natale.

Au cours des premiers mois, l'enfant est très hypotonique et d'une adynamie remarquable : il reste calme et immobile dans son berceau, sa motilité spontanée est très réduite. Sa faiblesse interdit l'allaitement au sein, il boit difficilement les biberons.

L'amélioration de cette hypotonie est fort lente, le retard moteur qu'elle entraîne vite évident.

En effet, à l'âge de 6 mois, l'enfant est examiné pour la première fois par son médecin qui, instruit de l'histoire de la soeur aînée, constate chez lui des symptômes analogues ; l'hypotonie musculaire est encore considérable et généralisée, le retard moteur important : l'enfant tient mal sa tête, ne tient pas encore assis, n'essaie pas de se tourner sur le dos, ne prend les objets qu'au contact pour les lâcher

immédiatement. Il note en outre un petit retard statural : -10 % (la taille est de 61 cm, normale : 67 cm), un excès pondéral de +26 % par rapport à la taille (7 kg 700) ; les extrémités lui paraissent petites, les organes génitaux peu développés.

Dans les mois suivants, le tableau clinique se complète et à 14 mois l'enfant est revu : si le retard statural est resté identique -8 % (taille de 71 cm au lieu de 77), l'excès pondéral a augmenté et est de +30 % (11 kg 650).

A l'âge de 16 mois, l'enfant est admis en même temps que sa soeur dans le service du Professeur JULIEN MARIE, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

Il présente un aspect morphologique tout à fait remarquable, dont l'obésité est l'élément dominant ; obésité considérable, +45 % par rapport à la taille (l'enfant pèse 12 kg 800 ; normale pour la taille : 8 kg 800), obésité généralisée à tout le corps (visage, abdomen, thorax, racine des membres) mais respectant les extrémités : l'infiltration adipeuse cesse au niveau des poignets et des malléoles en formant un gros bourrelet.

Le retard statural est discret : -11 % (taille de 72 cm pour une normale de 79).

L'hypoplasie des organes génitaux externes est frappante : verge minuscule enfouie et disparaissant dans la graisse pré-pubienne, scrotum aplati, testicules hypoplasiques et difficilement perçus.

Le reste de l'examen somatique est normal.

Du point de vue neurologique, il existe une hypotonie musculaire et ligamentaire diffuse, les réflexes tendineux sont obtenus, il n'y a pas de paralysie segmentaire ni d'anomalies des paires crâniennes.

Le retard psycho-moteur est enfin important : si l'enfant tient maintenant assis, il ne s'assoit pas encore seul, ne tient pas debout, n'attrape pas les objets et ne prononce aucune syllabe.

L'ensemble clinique est donc fait d'une hypotonie, d'une obésité respectant les extrémités, d'un retard statural, d'une hypoplasie génitale et d'un retard psycho-moteur : c'est dire l'analogie de ce tableau avec celui de la soeur.

Les examens complémentaires vont donner des résultats tout à fait comparables.

- Le bilan neurologique est négatif : radios du crâne, fond d'oeil, champ visuel, électro-encéphalogramme sont normaux il n'y a ni polyurie, ni polydypsie, ni de troubles de la dilution-concentration urinaire.

- Ni l'hémogramme

Ni les dosages sanguins :

Cl : 106 mEq, Na : 136 mEq, K : 5,4 mEq.

Protides : 68 g, lipides : 3 g 30

Urée : 0 g 23

Ni l'étude du métabolisme phospho-calcique :

Calcémie : 92 mg, phosphorémie : 49 mg

P. Alc. 8,3 B.u

Calciurie : 19 mg/24 h soit 1,5 mg/k/24 h

n'ont montré d'anomalies.

- La fonction thyroïdienne est sensiblement normale :

- . âge osseux d'environ 18 mois ;
- . taux de cholestérol normal ;
- . fixation d'iode 132 à la limite inférieure de la normale avant et après T.S.H.

	Avant T.S.H.	Après T.S.H.
3ème heure	13 %	23 %
6ème heure	16 %	25 %

- . le scintigramme montre une glande en situation normale.

- Un cycle glycémique donne des chiffres plutôt bas :
0 g 50 le matin à jeun, 0,75 à 11 h 30, 0,88 à 15 h.

La tendance hypoglycémique est confirmée par l'existence d'une hypersensibilité nette à l'insuline :

glycémie à jeun : 0 g 75

injection intra-musculaire de 2 un. d'insuline :

30 minutes après : 0,31

1 heure " : 0,31

2 " " : 0,25

3 " " : 0,19

- L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire est normale :

glycémie à jeun : 0 g 62

absorption de 10 grammes de glucose :

30 minutes après : 1,56

1 heure " : 1,50

2 " " : 1 g

3 " " : 0,68

- Le taux des acides gras non estérifiés du sérum est, à jeun, de 640 mEq.

- Le dosage des éliminations surrénaliennes urinaires est normal :

17 céstéroïdes : 0 mg 50 /24 h

17 hydroxycorticoïdes ; 1 mg 05 /24 h

- Enfin la chromatographie des acides aminés urinaires est normale ;

le sexe chromatinien est masculin.

En résumé, il s'agit ici d'un garçon, suivi depuis l'âge de 6 mois et hospitalisé à 16 mois pour un ensemble clinique formé d'une obésité importante s'étant manifestée précocement et respectant les extrémités, d'un retard statural, d'une hypoplasie génitale, d'une hypotonie musculaire et d'un retard psycho-moteur.

Des antécédents d'adynamie intra-utérine et néo-natale sont retrouvés à l'interrogatoire avec crises convulsives des premiers jours.

La seule anomalie biologique est l'existence d'une hypersensibilité à l'insuline.

L'analogie clinique et biologique de cette histoire avec la précédente est évidente et pose le problème d'une origine génétique.

Ce tableau paraît pouvoir être rattaché au cadre décrit par PRADER, LABHART et WILLI, bien que ces auteurs n'avaient encore observé d'histoire familiale dans ce syndrome lors de leur publication originale.

La troisième observation est celle d'une enfant que nous avons pu suivre du IIème au 30ème mois et dont l'histoire clinique est tout à fait analogue.

Les antécédents familiaux sont assez lourds. Du côté maternel le grand-père et l'arrière grand-père ont été atteints de syphilis nerveuse ; un cousin germain est bégue et retardé ; un autre cousin germain, décédé à l'âge de trois ans, présentait un retard psycho-moteur important. Du côté paternel, on retient l'existence d'un goitre chez la grand-mère et d'une schizophrénie chez un oncle.

Les parents sont tous deux normaux et bien portants ; il y a deux autres enfants plus âgés dans la famille (7 et 4 ans), tous deux absolument normaux.

L'histoire pathologique débute ici encore fort précocement : au cours de la grossesse, les mouvements intra-utérins du fœtus ont été perçus jusqu'à la fin mais nettement affaiblis dans les derniers jours. L'accouchement, déclenché 15 jours après terme par perfusion de post-hypophyse, a été rapide. L'enfant n'a crié qu'après quelques minutes, sans avoir

été réanimée ; le poids de naissance était de 2 kg 950. Un ictère néo-natal intense est apparu dès le deuxième jour sans qu'il existe d'incompatibilité foeto-maternelle.

L'hypotonie néo-natale a été particulièrement nette pendant les trois premières semaines de la vie : l'enfant était alors très calme, inerte, immobile, de gesticulation spontanée réduite et hypothermique. Les difficultés de succion ont été considérables pendant cette période et le sein n'a été pris d'une façon correcte qu'après la troisième semaine.

Il n'y a pas eu de convulsions néo-natales.

L'hypotonie s'est améliorée par la suite, spontanément et assez rapidement : l'enfant a commencé à tenir sa tête dès l'âge de 4 mois.

Le développement staturo-pondéral est resté normal dans les 5 premiers mois (à 2 mois 1/2, 5 kg 500 et 58 cm ; à 3 mois 1/2 : 6 kg 200 et 61 cm) ; entre 5 et 10 mois, la taille reste à la limite inférieure de la normale, le poids est légèrement plus élevé que ne le voudraient la taille et l'âge (à 6 mois, taille de 64 cm, normale 66 ; poids 8 kg 500 normale 7 kg 400 ; à 9 mois 1/2, 67 cm et 9 kg, normale 70 et 8 kg 400).

Le retard psycho-moteur, pendant le même temps, apparaît progressivement et à 11 mois, l'enfant est incapable de tenir assise ou de prononcer une syllabe : elle est alors hospitalisée quelques jours à Hérold ; le quotient intellectuel est trouvé à 65, un électroencéphalogramme est normal. Par ailleurs l'existence d'un petit retard osseux et d'un taux de cholestérol un peu trop élevé, associé à ce retard psychique, font entreprendre un traitement par l'extrait thyroïdien à faibles doses qui sera poursuivi pendant 2 mois.

A 14 mois 1/2, la taille est sensiblement normale (73 cm au lieu de 76, soit -5 %), mais son poids est en augmentation sensible (10 kg 600, +12 %).

Dans les mois suivants, la courbe de poids reste régulièrement ascendante et l'obésité devient de plus en plus évidente. Devant la persistance du retard psychique, un test de fixation d'iode radio-actif est demandé (18 mois) : les résultats obtenus sont assez bas :

2ème heure :	14 %
4ème heure :	7 %
6ème heure :	3 %

mais s'élèvent normalement après T.S.H.

2ème heure	:	15 %
4ème "	:	28 %
6ème "	:	32 %

A la suite de ces examens, l'extrait thyroïdien est repris (3, 5 puis 7 cg) pendant quelques mois.

A 22 mois, l'obésité est importante : +38 %, l'enfant pèse en effet 15 kg 300 (normale pour la taille : 11 kg 200). La taille est normale : 82 cm.

A 25 mois, l'enfant est examinée par Monsieur le Professeur ROYER. Il existe alors une grosse obésité (15 kg 800) une hypotonie généralisée avec réflexes conservés et même vifs et une arriération psycho-motrice modérée : l'enfant fait ses premiers pas, prononce ses premiers mots.

Si une pseudo-hypoparathyroïdie est alors évoquée, elle ne peut être retenue en l'absence de crises tétaniques, d'antécédents familiaux et en raison du début néo-natal des accidents.

Une insuffisance thyroïdienne est également exclue devant une taille normale (85 cm), une maturation osseuse normale, une fontanelle fermée et un âge dentaire normal. De nouvelles explorations thyroïdiennes confirment l'exclusion de ce diagnostic, une nouvelle fixation d'iode 132 est sensiblement normale :

3ème heure :	11 %
6ème heure :	17 %

et une gamma-scintigraphie thyroïdienne montre une glande en position tout à fait normale.

En fait, un syndrome de PRADER, LABHART et WILLI semble l'hypothèse la plus probable, malgré le jeune âge de l'enfant, devant l'association d'une obésité à début précoce, d'une hypotonie et d'un retard psycho-moteur.

A 27 mois, lors d'un accès fébrile, l'enfant présente des convulsions localisées à l'hémicorps droit, ayant duré plusieurs heures et suivies d'un déficit transitoire de topographie hémiplégique. La ponction lombaire montre une albumino-rachie discrète (0 g 65) ; un traitement antibiotique est institué en association avec du gardénal, 2 cg par jour ; le liquide céphalo-rachidien est normal 8 jours plus tard ;

un électroencéphalogramme, enregistré 6 semaines après l'accident montre un tracé anormal avec nombreuses ondes lentes, sans signes de comitialité ou de souffrance hémisphérique localisée.

C'est à l'âge de 30 mois (Octobre 1961) que l'enfant est hospitalisée pour quelques jours dans le service du Professeur JULIEN MARIE, au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

L'obésité est alors considérable, +40 % par rapport à la taille (le poids est de 17 kg 200, la normale pour la taille n'étant que de 12 kg 600) ; l'adiposité est généralisée à tout le corps mais respecte néanmoins les extrémités.

Il n'y a pas de retard statural (-3 % ; 87 cm), pas de microcéphalie : périmètre crânien à 50 cm, pas d'autres dysmorphies, hormis un important genu-valgum bilatéral.

Les organes génitaux externes sont normaux, le reste de l'examen somatique également ; la tension artérielle est à 10/5.

L'hypotonie est importante et diffuse, tous les réflexes sont normaux, il n'y a aucun déficit segmentaire : la démarche est hésitante et mal assurée avec élargissement du polygone de sustentation.

Il existe enfin un gros retard psychique et le quotient intellectuel est estimé à 70.

Au total, le tableau clinique associe donc une hypotonie, une obésité respectant les extrémités, et un retard psycho-moteur.

Pendant les cinq jours que va durer l'hospitalisation on entreprend les examens paracliniques habituels.

- Les radios du crâne sont normales y compris la selle turcique ; l'électroencéphalogramme montre un tracé un peu lent mais sans anomalies paroxystiques.

- L'insuffisance thyroïdienne a déjà été éliminée par les examens antérieurs ; d'ailleurs la taille, l'âge osseux sont toujours normaux, le taux de cholestérol est de 2 g 05.

- L'étude du métabolisme phospho-calcique est normale : calcémie à 103 mg, phosphorémie à 54 mg, phosphatases alcalines à 9,5 un. Bodansky ; la calciurie est à 15 mg par 24 h. ; l'électromyogramme est normal.

- L'épreuve d'hyperglycémie provoquée est sensiblement normale : il faut cependant noter le taux de départ assez bas :

glycémie à jeun : 0 g 56

ingestion de 19 grammes de glucose

30 minutes après :	0,93
1 heure " :	1 g
2 " " :	0,56
3 " " :	0,50

Nous n'avons pu pratiquer d'épreuve de sensibilité à l'insuline, le séjour de l'enfant dans le service ayant été trop bref.

- Le taux des acides gras non estérifiés du sérum est après jeûne de 8 heures à 620 mEq.

- Les dosages des éliminations surrénaliennes urinaires sont normaux :

17 cétostéroïdes	: 0 mg 7 / 24 heures
17 hydroxycorticoïdes	: 1 mg 75 / 24 heures

Quant à l'activité somatotrophique du sérum, elle a été trouvée très faible.

En résumé, il s'agit ici d'une enfant de 2 ans I/2 suivie dès les premiers mois et chez laquelle nous avons vu apparaître précocement une obésité, devenue rapidement considérable, associée à une acromicrie, à une hypotonie et à une débilité mentale.

Dans les antécédents, nous retrouvons des accidents néo-nataux en rapport avec l'hypotonie.

La seule anomalie biologique constatée ici est l'existence d'un taux de somatotrophine très faible dans le sérum (PRADER), ce qui pourrait être à la base d'une hypothèse pathogénique possible.

L'histoire et le tableau clinique, tout à fait comparables aux observations précédentes, paraissent faire partie du cadre décrit en 1956 par PRADER, LABHART et WILLI.

La quatrième enfant dont nous rapportons maintenant l'observation est la plus âgée et nous avons pu l'examiner à plusieurs reprises entre les années 1953 et 1960 : c'est donc pour elle que nous avons le plus long recul.

Il s'agit de Madeleine RIS... née le 20 Mars 1949.

De l'histoire familiale, il faut retenir l'existence de diabète apparus à la cinquantaine chez un grand-père et un arrière-grand-père et une tendance notable à l'obésité chez tous les grands-parents. Le père et le seul frère, né en 1948, ont présenté une discrète adiposité dans la première enfance.

Enfin il existe une consanguinité familiale : les parents sont issus de cousins germains.

Dans les antécédents personnels, la grossesse semble avoir été normale mais il est impossible d'avoir des renseignements précis sur les mouvements du fœtus.

L'accouchement s'est produit à terme, sans incidents. Poids de naissance : 3 kg 150 ; taille 48 cm. Cri immédiat.

Il ne semble pas y avoir eu d'adynamie ni d'hypotonie dans la période néo-natale ; l'allaitement au sein a duré un mois, sans difficultés de succion particulière. Premier sourire à deux mois. Il n'y a pas eu de crises convulsives.

Le retard psycho-moteur va se manifester nettement après le sixième mois : l'enfant ne tiendra assise qu'après un an et debout qu'après 20 mois, ne marchera qu'à 2 ans 1/2. Premiers mots à 18 mois, premières phases à 4 ans.

L'obésité et le retard de croissance vont apparaître précocement, entre la première et la deuxième année et s'accroître progressivement. Aucun chiffre précis de la croissance staturo-pondérale n'est connu pendant les quatre premières années ; néanmoins, à 2 ans et demi, l'enfant est signalée comme petite et difforme. La polyphagie est marquée et s'associe à une polydypsie. Le caractère est calme et lourd. L'apathie frappante, l'activité réduite.

En Juillet 1953, l'enfant est hospitalisée pour la première fois à l'âge de 4 ans et 4 mois (Service du Professeur DEBRE).

Il existe alors un retard statural notable : -18 % (taille de 85 cm, la normale étant de 103), mais surtout une énorme obésité atteignant en pourcentage +125 % : l'enfant pèse en effet 27 kg 700 (la normale pour la taille n'étant que de 11 kg 700).

Cette adiposité considérable atteint la face, le tronc, la racine des membres ; il existe à la base de la nuque une bosse graisseuse tout à fait évidente (buffalo-neck) ; les extrémités sont respectées et paraissent petites.

Les téguments sont normaux, il n'y a pas d'acné ni de vergetures, ni d'érythrose faciale ; une hypertrichose du dos et des membres est remarquée.

La tension artérielle est normale : 10/6.

A l'examen neurologique, on note une hypotonie modérée ; les réflexes tendineux sont normaux.

L'examen psychologique donne l'impression d'une grosse arriération mentale, mais l'extraordinaire apathie intellectuelle de l'enfant n'a pas permis de la tester.

Cliniquement, on se trouve donc en présence d'une obésité considérable chez une grande oligophrène dont la taille est nettement inférieure à la normale.

Les examens pratiqués alors ne vont pas permettre de trouver une explication au syndrome présenté par l'enfant.

- Une néoformation hypophyso-hypothalamique est éliminée ; en effet les radios du crâne, les fond d'oeil et champ visuel sont normaux. Un électro-encéphalogramme montre des anomalies non spécifiques, postérieures et symétriques, sous forme d'ondes lentes de 3 cycles par seconde. Une encéphalographie gazeuse n'objective pas d'anomalies des citernes de la base ou des ventricules cérébraux : le liquide est normal à l'examen.

- Une hypothyroïdie ne peut être retenue devant un âge osseux normal (5 ans), un taux de cholestérol à 2 g 08 ; une fixation d'iode 131 donne des résultats à la limite inférieure de la normale :

16 % à la sixième heure

22 % à la vingt-quatrième heure

- La régulation glycémique est tout à fait satisfaisante.

. Deux épreuves d'hyperglycémie alimentaire sont normales :

Glycémies à jeun : 0 g 80 : 1 g 10

Ingestion de 28 grammes de glucose

30 minutes après : 1,20 : 1,12

1 heure " : 1,10 : 1,20

2 " " : 1,05 : 1 g

3 " " : 1,05 : 1,07

. L'épreuve d'hyperglycémie adrénalinique est normale :

Glycémie de départ : 0 g 91

Injection de 0,85 g d'adrénaline à 1 pour mille

30 minutes après : 1,26

1 heure " : 1,16

2 " " : 0,88

3 " " : 0,68

. L'épreuve d'hypoglycémie provoquée à l'insuline ne met pas en évidence d'hypersensibilité :

Glycémie à jeun : 1 g 01

Injection de 3 unités d'insuline

30 minutes après : 0,84

1 heure " : 0,77

2 " " : 0,79

3 " " : 0,80

- Les dosages des éliminations surrénaliennes ont été normaux (17 céstostéroïdes : 1 mg 35). Au test de Thorn, les éosinophiles passent après 4 heures de 510 à 365.

- Enfin, la numération-formule sanguine est normale, la sédimentation est trouvée accélérée sans raison décelable.

Après plusieurs semaines d'observation, l'enfant est rendue à sa famille, sans diagnostic précis et sans qu'on ait pu retenir d'anomalies endocriniennes notables. L'impression est celle d'une obésité en rapport avec une encéphalopathie infantile dont l'origine reste douteuse mais l'existence probable (EEG).

Elle quitte le service avec un traitement d'extrait thyroïdien à petites doses, 2 à 3 cg par jour, qui sera poursuivi pendant 1 an. En même temps un régime hypocalorique sera prescrit mais non respecté du fait de la polyphagie de l'enfant.

Entre 1955 et 1959, l'enfant sera suivie à Berck pour une sub-luxation de la hanche secondaire à une ostéo-chondrite de l'extrémité supérieure du fémur, déjà notée lors de la précédente hospitalisation.

A 7 ans, apparaissent les premiers poils pubiens (1956).

L'enfant ne sera revue qu'en Février 1959 ; elle est alors hospitalisée pour la seconde fois dans le service du Professeur JULIEN MARIE au Centre d'Etudes sur les Maladies du Métabolisme (Professeur agrégé ROYER).

C'est maintenant une fille de 10 ans, dont le retard statural est modéré -9 % (elle mesure 123 cm, la normale étant de 134), mais dont l'obésité est fort importante, +85 % ; elle pèse 42 kilos (normale pour la taille : 23 kilos).

L'infiltration graisseuse atteint la face, arrondie, aux traits effacés, le cou court avec à la partie basse de la nuque une bosse très nette, le thorax dont le périmètre est très augmenté (83 au lieu de 59 cm), l'abdomen qui fait saillie en avant (périmètre à 84 cm au lieu de 52), et la racine des membres ; les extrémités sont nettement respectées.

A part la pilosité pubienne, qui est d'ailleurs fort discrète, il n'existe aucun autre signe pré-pubertaire : pas de développement mammaire, ni de règles, organes génitaux externes normaux.

L'examen neurologique est normal y compris tonus et réflexes ostéo-tendineux. La tension artérielle est à 11/8.

Enfin, le comportement est très apathique, l'arriération mentale importante ; le quotient intellectuel

(32 au Termann-Merill) reste interprétable malgré une extrême lenteur car la coopération de l'enfant a été suffisante.

L'état clinique est donc pratiquement inchangé.

Un bilan para-clinique est à nouveau pratiqué :

- Il n'y a aucune anomalie centrale décelable, fond d'oeil et champ visuel sont normaux de même que les radios du crâne ; une deuxième encéphalographie gazeuse montre des ventricules normaux, des citernes de la base et des sillons périphériques également normaux.

- Les explorations thyroïdiennes sont sensiblement normales : âge osseux de 10 ans, taux de cholestérol à 2 g 27, 2,42 1,98, La fixation d'iode 132 est toujours à la limite inférieure :

6 %	à la deuxième heure	
11 %	" 4ème	"
14 %	" 6ème	"

- L'épreuve d'hyperglycémie alimentaire est maintenant de type para-diabétique :

glycémie à jeun : 1 g 18
absorption de 42 grammes de glucose

30 minutes après	:	1,62
1 heure	"	: 1,80
2 "	"	: 1,75
3 "	"	: 1,50

Plusieurs autres glycémies à jeun sont normales ; il n'y a ni sucre, ni acétone dans les urines.

- Les dosages urinaires des éliminations surrénaliennes sont normaux :

17 cétostéroïdes : 0,70 mg/24 h

17 hydroxycorticoïdes : 1,21 mg/24 h.

Le taux des F.S.H est inférieur à 3 unités souris.

Le dosage des 17 hydroxycorticoïdes plasmatiques est normal : 8,5 gamma.

- Enfin, numération, ionogramme sanguin, protides, lipides et urée sont normaux.

Aucune conclusion définitive ne peut être tirée de cette deuxième hospitalisation : il ne s'agit certes pas d'un désordre endocrinien, peut être d'une lésion cérébrale congénitale ou acquise. Seules quelques anomalies dans l'épreuve d'hyperglycémie provoquée ont été retrouvées.

Un traitement d'extrait thyroïdien à petites doses est à nouveau institué (3 cg par jour pendant 4 mois), le régime hypocalorique est recommandé (dans le service, le poids a baissé de 2 kilos).

Pendant l'année suivante (Avril 1959 à Avril 1960), quelques progrès dans le comportement sont constatés : l'enfant est un peu plus active et moins apathique. L'adiposité augmente encore (de 10 kilos) ; notre malade très boulimique mange sans cesse, dérobe du sucre pour apaiser une faim insatiable.

Au début de l'année 1960, s'installe une polydypsie notable. Une glycosurie est retrouvée à plusieurs examens dans les premiers mois de l'année. Néanmoins, l'enfant ne nous sera adressée à nouveau qu'à la fin d'Avril, après dosages :

de la glycémie qui est trouvée à 2 g 95
de la glycosurie : 36 g par 24 heures.

L'enfant est donc hospitalisée une troisième fois pour bilan de ce diabète sucré.

Elle est alors âgée de 11 ans 1 mois, le retard statural est toujours discret : -8 % (129 cm) ; l'obésité est monstrueuse, encore plus importante qu'à l'examen précédent : +90 %, 50 kilos, la distribution en est identique, épargnant les extrémités.

Aucun signe pré-pubertaire n'est apparu ; la pilosité pubienne est inchangée.

L'examen neurologique est normal, le reste de l'examen somatique également ; la tension artérielle est à 11/7.

L'arriération mentale reste profonde avec un quotient intellectuel à 40.

Les examens complémentaires vont rapidement confirmer le diabète.

Dès l'arrivée, la glycémie est trouvée à 2 g 37 et la glycosurie à 2 g 60 par 24 heures ; l'ionogramme sanguin montre l'absence de toute acido-cétose (pH à 7,36, réserve alcaline à 28 mEq) et de tout autre déséquilibre électrolytique :
Cl : 100 mEq, Na : 134 mEq, K : 4,2 mEq.

Un cycle glycémique fait quelques jours plus tard montre une hyperglycémie pour tous les prélèvements :

à 9 heures :	2 g 40
à 12 " :	2 g 25
à 16 " :	2 g
à 20 " :	2 g 50

et le lendemain à 9 h : 2 g 93

Ce diabète va être traité comme dans les cas de PRADER, par les sulfamides hypoglycémiants, ici par le Dolipol à la dose de 1 gramme par jour. La réponse à ce traitement va être tout à fait satisfaisante.

La mise en route de la thérapeutique a lieu le 1/6/1960 sous régime contrôlé n'apportant que 850 calories journalières. La glycémie et la glycosurie vont rapidement tendre à se normaliser dans les jours suivants :

	Glycémie	Glycosurie par 24 h
2/6/60	1 g 32	5 g 17
3/6/60	1 g 50	2 g 42
4/6/60	1 g 43	1 g 25
5/6/60	1 g 36	1 g
6/6/60	1 g 30	1 g 25
7/6/60	1 g 31	traces
8/6/60	1 g 56	1 g

Le Dolipol est alors interrompu provisoirement :

9/6/60	1 g 30	1 g 14
13/6/60	1 g 12	0000

Le régime normal est alors repris :

16/6/60	:	1 g 12	:	0 0 0 0
17/6/60	:	1 g 19	:	2 g 25
18/6/60	:	1 g 50	:	0 0 0 0
28/6/60	:	1 g 30	:	17 g
6/7/60	:	1 g 44	:	7 g 15

Un nouveau cycle glycémique est fait du 7 au 8/7/60: la glycémie de tous les échantillons est comprise entre 1 et 2 grammes.

De nouveaux dosages endocriniens des éliminations urinaires surrénaliennes sont demandés :

	Avant A.C.T.H.	Après A.C.T.H.
17 céstostéroïdes	1 mg 90 /24 h	2 mg 70 /24 h
17 hydroxy "	1 mg 60 /24 h	1 mg 80 /24 h

Le sexe chromatinien est de type féminin.

L'enfant quitte donc le service sans insuline, mais avec un traitement de Dolipol associé à des prescriptions hygiéno-diététiques.

Pour résumer cette quatrième observation : il s'agit d'une fille de 11 ans que nous suivons depuis l'âge de 4 ans pour une obésité d'apparition précoce et actuellement considérable, respectant dans sa répartition les extrémités, associée à une oligophrénie profonde et à un retard statural discret et chez laquelle nous voyons apparaître une pilosité pubienne à l'âge de 7 ans et un diabète à 11 ans.

Ce diabète sucré qui fait l'originalité de cette observation est bien particulier par l'absence de toute acido-cétose, ce qui est rare chez l'enfant, et par l'efficacité thérapeutique des sulfamides hypoglycémiants.

Nous n'avons pu mettre en évidence aucune anomalie de la régulation glycémique dans la première enfance.

Malgré ici l'absence d'antécédents certains d'adynamie intra-utérine et d'accidents hypotoniques néo-nataux, nous sommes tentés de faire entrer cette quatrième malade dans le cadre du syndrome décrit par PRADER, LABHART et WILLI.

Ainsi, la ressemblance de ces quatre observations associant cliniquement des éléments neurologiques et morphologiques identiques et sur le plan biologique, des perturbations de la régulation glycémique, est-elle tout à fait frappante.

.
..

Cet ensemble est d'ailleurs absolument analogue à la description originale de PRADER, LABHART et WILLI dont nous allons maintenant reproduire une traduction intégrale.

En effet, ces auteurs décrivent dans le Journal Suisse de Médecine du 3 Novembre 1956 : "Un syndrome rencontré au cours du premier âge et associant une obésité, un nanisme, une cryptorchidie et une oligophrénie, avec un état d'hypotonie rappelant la myatonie congénitale".

"Il s'agit d'un syndrome associant un nanisme, une acromicrie, une obésité et une oligophrénie. Tous ces signes sont régulièrement précédés d'une hypotonie musculaire extrêmement marquée chez le nourrisson.

A côté de petits signes dégénératifs variables, on trouve toujours chez le garçon, une région scrotale hypoplasique et aplatie, avec rétention testiculaire inguinale ou abdominale.

Jusqu'à maintenant, nous avons observé ce syndrome chez 9 enfants : 5 garçons dont le plus vieux a 23 ans, et 4 filles, la plus âgée ayant 15 ans. Nous n'avons pas inclus de malades plus jeunes, car ils ne présentent pas encore le syndrome au complet.

Tous ces malades ont présenté, étant nourrissons, une hypotonie musculaire extrême, se manifestant par une absence totale de mouvements, des cris faibles et des difficultés de succion. Cet état entraîne habituellement une hospitalisation prolongée. Les réflexes tendineux sont à ce moment très faiblement retrouvés ou même absents.

On pose habituellement le diagnostic de "manque de vivacité" ou de myatonie congénitale d'Oppenheim.

Au bout de quelques semaines, se produit une légère amélioration, mais des mois passent avant que l'enfant ne puisse crier et bouger avec force.

Du fait de cette hypotonie qui ne s'améliore que très lentement, les enfants ne commencent à s'asseoir que vers 1 an et ne marchent que dans le courant de la deuxième année.

Simultanément, le retard statural et l'oligophrénie se manifestent d'une façon nette.

Après la cinquième année, l'examen neurologique montre encore une légère hypotonie musculaire et une certaine maladresse dans les mouvements, mais les réflexes tendineux sont alors normaux. Le périmètre crânien est plutôt petit, en rapport avec la taille. Les radios du crâne ne montrent pas d'anomalies notables de la région sellaire. Dans trois cas, l'électroencéphalogramme et l'encéphalographie gazeuse ont donné des résultats normaux.

Des études métaboliques n'ont été pratiquées que chez la moitié des sujets : le métabolisme de base était normal de même que l'étude du métabolisme des sucres, des électrolytes et de l'eau faite par les moyens habituels. Seul le malade le plus âgé a développé un diabète sucré à l'âge de 17 ans.

Il n'y a pas de signes d'hypothyroïdie.

La puberté semble retardée et incomplète ; les 17 céto-stéroïdes des malades les plus âgés sont bas ; l'élimination des gonadotrophines chez le malade de 23 ans est augmentée, c'est à dire qu'il existe un hypogonadisme hypergonadotrophique, vraisemblablement à la suite de l'ectopie testiculaire. Le frottis vaginal de la malade de 15 ans montre un aspect d'imprégnation oestrogénique nette. Il semble donc qu'il n'y a pas une insuffisance hypophysaire mais un trouble hypothalamique.

En ce qui concerne l'étiologie, nous n'avons pas encore trouvé jusqu'à maintenant de signes d'hérédité ou d'embryopathie.

En résumé, c'est un syndrome clinique bien délimité et uniforme qui est loin d'être tout à fait rare.

Chez le nourrisson et le petit enfant, il rappelle la myatonie congénitale d'OPPENHEIM. Plus tard, la dystrophie adiposo-génitale de FROHLICH ou le syndrome de LAURENCE-MOON-BARDET-BIEDL ou le nanisme hypophysaire.

Malgré la ressemblance avec tous ces syndromes, il s'en distingue néanmoins aisément."

. .

Récemment, et à propos du même syndrome est paru dans la revue anglaise "Archives of diseases in childhood", un court rapport de LAURANCE (DERBY) sous le titre "Hypotonie, obésité, hypogonadisme et retard mental dans l'enfance".

Ce rapport concerne 6 enfants qui ont présenté, dans la période néo-natale, une hypotonie marquée rappelant l'amyatonie congénitale et ayant entraîné un retard moteur important.

Le développement intellectuel, chez ces enfants, est resté d'un niveau inférieur à la normale ; tous ont présenté une grosse obésité.

L'hypoplasie génitale était nette avec ectopie testiculaire. Et dans un des cas, l'absence de gonades a été confirmée lors d'une intervention chirurgicale.

Les investigations pratiquées ont suggéré que quelques-uns de ces enfants étaient dans un état pré-diabétique ; ce qui confirme l'hypothèse qu'un diabète véritable peut de temps en temps se manifester au cours de ce syndrome.

Il n'y a pas eu d'anomalies chromatinienne ou chromosomiques dans les cas étudiés.

C'est donc là un tableau identique à celui rencontré dans le mémoire initial de PRADER.

Une entité clinique bien délimitée semble donc ainsi nettement isolée par ces deux groupes d'auteurs. Et son existence nous permet d'y rattacher les quatre observations cliniques que nous avons rapportées initialement.

COMMENTAIRES

La réalité de ce syndrome ne nous semblant maintenant plus douteuse, les quatre observations dans lesquelles nous avons retrouvé les principaux signes décrits antérieurement, nous permettent de faire quelques commentaires et de formuler quelques hypothèses physio-pathologiques aidant à la compréhension d'une affection qui est loin d'être exceptionnelle.

Nous envisagerons en premier lieu les éléments cliniques habituellement rencontrés, et tout d'abord l'aspect neurologique dont les symptômes vont initialement attirer l'attention.

Il est dominé par l'évolution d'une hypotonie ou même d'une adynamie, se manifestant la plupart du temps, dès la vie foetale, par une diminution de l'intensité des mouvements intra-utérins ou encore par leur absence totale.

PRADER, dans des communications postérieures à sa première publication, a insisté avec force sur l'importance de la période d'adynamie anté-natale pour reconnaître ce syndrome.

Dans nos observations, nous retrouvons une adynamie certaine pour les deux premiers malades : mouvements foetaux totalement absents chez l'une (1), ou très peu intenses pour l'autre (2) ; la troisième enfant a remué d'une façon sensiblement normale, sauf dans les derniers jours de la grossesse où les mouvements perçus par la mère ont été nettement plus faibles ; dans le quatrième cas, il a été impossible d'avoir de précisions valables à ce sujet.

Les accidents hypotoniques restent au tout premier plan durant la période néo-natale et les premiers mois (1,2,3),

se traduisant par une mobilité spontanée réduite, une faiblesse extrême entraînant des difficultés alimentaires importantes : impossibilité de prendre le sein d'une façon normale, lenteur à prendre et à terminer les biberons. La voix de ces nourrissons est longtemps faible et les cris peu fréquents. Les réflexes tendineux sont absents ou difficiles à obtenir.

Il s'agit donc d'une hypotonie ou d'une amyotonie congénitale, sans qu'on puisse dire si les accidents surajoutés sont le fait de lésions cérébrales propres ou sont secondaires à l'hypotonie de l'enfant ou encore résultent de la conjonction de ces deux éléments.

Toujours est-il que l'hypotonie musculaire ne s'améliore que très lentement, au cours de la première ou de la deuxième année, entraînant un retard moteur important : dans nos quatre cas, la station assise a été impossible avant la fin de la première année et ces enfants n'ont marché qu'après l'âge de 2 ans.

Ultérieurement, l'examen neurologique peut être tout à fait normal ou retrouver une légère hypotonie musculaire avec maladresse des mouvements ; les réflexes tendineux sont alors tout à fait normaux.

L'aspect morphologique de ces enfants, deuxième élément du tableau clinique habituel, devient rapidement évocateur et est avant tout dominé par une énorme obésité dont l'importance se trouve encore accentuée par un retard statural.

Cette obésité est déjà évocatrice par sa précocité d'apparition : elle se manifeste le plus souvent dès la première année et est tout à fait indiscutable au cours de la seconde. Ceci est frappant dans les deux cas que nous avons pu voir précocement (2,3) : en effet, le frère de notre première malade a

été examiné dès l'âge de 6 mois, date à laquelle il présentait un excès pondéral de +26 % par rapport à la taille ; sa courbe pondérale a par la suite continué d'être rapidement ascendante : +30 % à 14 mois, +45 % à 16 mois lors de son hospitalisation dans le service. Le troisième cas offre un exemple identique : l'excès pondéral s'est là encore manifesté avant la fin de la première année, tout en restant d'abord modéré ; mais la courbe pondérale a amorcé ensuite une ascension rapide pour atteindre +38 % à 22 mois et +40 % à 30 mois.

Et si nous n'avons pas les chiffres précis de la croissance pondérale de nos deux sujets plus âgés, lors de leurs premières années, nous savons néanmoins que, dans ces deux cas, l'obésité est apparue avant l'âge de deux ans.

Une obésité d'apparition si précoce n'est guère rencontrée que chez l'enfant né de mère diabétique ou pré-diabétique ; encore existe-t-il dans ce cas, une avance staturale présente dès la naissance et persistant lorsqu'apparaît l'obésité ; un retard statural est au contraire habituel dans nos observations. Il est à noter que nous n'avons pas encore assez de recul pour affirmer que les mères de ces enfants ne sont pas dans une phase pré-diabétique, d'autant qu'il existe des cas de diabète dans ces familles.

Une autre obésité d'apparition précoce, familiale celle-là, est rencontrée chez des sujets tout à fait normaux à la naissance et ultérieurement, intelligents et actifs, et dont la taille est égale ou supérieure à la normale : c'est donc un tableau à part, nettement distinct du syndrome qui nous occupe.

Cette obésité, remarquable par sa précocité, l'est encore par son intensité : rapidement croissante malgré les tentatives de restriction alimentaire (souvent inefficaces du fait d'une boulimie extrême), elle atteint chez ces enfants

des chiffres considérables, non seulement dès les premières années comme nous l'avons vu plus haut, mais encore lors des années ultérieures : nous avons alors des chiffres fort suggestifs +40 % à 5 ans 1/2, +73 % à 7 ans dans l'observation 1 , +85 % à 10 ans et + 90 % à 11 ans dans l'observation 4.

La distribution de l'obésité est enfin bien particulière : et si elle atteint la face, le cou, le tronc et la racine des membres, elle n'en respecte pas moins de façon bien nette les extrémités ; l'acromicrie des mains et des pieds est ainsi frappante, par contraste avec l'infiltration adipeuse de tout le reste du corps.

Il existe encore une obésité de la base du cou et de la nuque (buffalo-neck), ceci étant fort évident dans un de nos cas (4) ; bien que cette localisation soit probablement sous la dépendance de la glande cortico-surrénale, il n'existe dans nos observations aucun autre signe d'hypercorticisme : pas d'érythrose faciale ni de vergetures ni d'autres anomalies cutanées, pas d'hypertension artérielle, pas d'ostéoporose sur les radiographies du squelette ; les éliminations stéroïdiennes urinaires sont enfin tout à fait normales.

Ainsi, nous rencontrons dans ce syndrome une obésité dont la précocité d'apparition, l'importance et la distribution sont tout à fait remarquables.

Si le retard statural est le deuxième élément morphologique intéressant, il faut souligner d'emblée sa discrétion. Dans nos observations, il est retrouvé 2 fois, variant entre -8 % et -12 % (1 et 2) ; d'abord un peu plus marqué dans le cas 4, -18 % à 4 ans et demi, il est retrouvé ensuite dans les limites précédentes, -9 % à 10 ans, -8 % à 11 ans.

Dans le cas 3, on ne peut parler de véritable retard statural puisque la taille est restée à la limite inférieure de la normale, sans être descendue en pourcentage au-dessous de 5 à 6 %.

Le déficit statural est donc modéré, et loin d'atteindre les retards rencontrés dans les différents nanismes, qu'ils soient osseux, endocriniens (insuffisance thyroïdienne ou nanisme hypophysaire), viscéraux ou essentiels ; le reste du tableau clinique d'ailleurs bien différent, permet un diagnostic facile.

Tel est donc l'aspect clinique habituellement retrouvé. Et s'il existe une certaine analogie avec le syndrome de LAURENCE-BARDET-MOON-BIEDL, notre cadre s'en éloigne par l'absence de syndactylie ou de polydactylie, par l'absence de rétinite pigmentaire à l'examen du fond d'oeil.

L'aspect biologique du syndrome que nous rapportons est encore à l'étude ; il existe cependant un ensemble de constatations qui semblent donner une individualité biologique à cette affection qui en possède déjà une bien nette cliniquement.

Les troubles de la glyco-régulation nous paraissent au premier plan et ceci est particulièrement net chez nos deux premiers malades ; il existe en effet pour eux deux une tendance hypoglycémique spontanée avec des glycémies à jeun assez basses : 0 g 68, 0,69, 0,75, 0,44, 0,60, à différents dosages chez la première ; 0,75, 0,50, 0,62 pour son jeune frère.

Une hypersensibilité à l'insuline sera mise en évidence pour ces deux enfants ; dans le cas 2, la glycémie part de 0,75 pour tomber après injection intra-musculaire de 2 unités d'insuline à 0,31, 0,25, 0,19 après 1/2, 2 et 3 heures.

Des résultats semblables ont été retrouvés chez la soeur (1) lors de son premier séjour hospitalier à l'âge de 6 ans ; nous avons les chiffres successifs suivants : 0 g 69, 0,38, 0,31, 0,25, 0,25, respectivement au départ et après 1/2, 1, 2 et 3 heures ; cette hypersensibilité à l'insuline, d'ailleurs corrigée par l'A.C.T.H. ne sera plus retrouvée 1 an plus tard, lors de la deuxième hospitalisation : 0 g 75, 0,62, 0,50, 0,44, 0,50.

Il est à noter, toujours à propos de ces deux mêmes sujets, que les crises convulsives qu'ils ont présenté jusqu'à l'âge de 6 mois 1/2 (1), où uniquement dans la période néo-natale (2), n'ont reçu à ce moment-là aucune explication valable. Ces crises ne se sont jamais plus reproduites par la suite. Les électro-encéphalogrammes que nous avons fait, très à distance des convulsions d'ailleurs, ont été parfaitement normaux. Devant les anomalies de la régulation glycémique que nous avons rapportées, il est permis de se demander si ces accidents convulsifs initiaux n'ont pas été en rapport avec une hypoglycémie méconnue des premiers mois ; cette hypothèse une fois vérifiée, une thérapeutique efficace de ces convulsions néo-natales pourrait être envisagée.

Il n'y a pas eu de crises convulsives dans nos deux dernières observations (3, 4) ; l'épreuve à l'insuline n'a pu être pratiquée dans le troisième cas, mais là encore, la glycémie à jeun est basse : 0 g 56 ; dans le cas 4, il n'y avait pas de dysrégulation glycémique et l'hypoglycémie provoquée était normale, lors de la première hospitalisation chez une enfant ayant alors 4 ans 1/2.

Il est en effet possible que les perturbations de la régulation glycémique soient transitoires, avec une première période d'hypoglycémie facile au cours des premiers mois ou des

premières années (1, 2), suivie d'une normalisation secondaire (1,4). Néanmoins, l'apparition ultérieure d'un diabète sucré peut se voir chez ces sujets, comme l'ont souligné PRADER puis LAURANCE.

Nous avons pu observer l'apparition d'un diabète chez notre malade la plus âgée (4), vers 11 ans ; l'épreuve d'hyperglycémie alimentaire faite un an auparavant semblait déjà de type para-diabétique : 1 g 18 à jeun, puis 1,62, 1,80, 1,50, respectivement 1/2, 1 et 3 heures après l'ingestion du glucose. Mais il n'y avait alors ni hyperglycémie, ni glycosurie ; ces signes ne seront notés que 4-8 mois plus tard.

Ce diabète a attiré notre attention car il présentait quelques particularités : il était en effet fortement glycosurique (jusqu'à 36 grammes par 24 heures), alors que la glycémie oscillait entre 2 et 3 grammes par litre ; mais surtout l'absence de toute acido-cétose était tout à fait remarquable car c'est un élément rarement absent chez l'enfant dont l'instabilité diabétique est habituelle ; enfin, l'évolution en fut très satisfaisante, puisque sans insuline, mais sous traitement par les sulfamides hypoglycémiants, la glycémie est revenue à des chiffres normaux et la glycosurie a disparu.

PRADER a rapporté des cas analogues de diabète, fortement hyperglycémique et glycosurique, sans acido-cétose, résistant d'ailleurs à l'insuline et dont l'équilibre a été parfaitement assuré par les sulfamides hypoglycémiants.

LAURANCE a également retrouvé des anomalies de type para-diabétique chez les enfants qu'il a pu observer.

Les troubles de la maturation gonadique viennent au second plan dans le cadre biologique de ce syndrome ; nous n'avons d'ailleurs à ce sujet que des renseignements fort partiels puisque nous n'avons observé que des enfants jeunes, encore loin de la puberté. Si une pilosité pubienne est apparue précocement dans un cas (4), elle est restée isolée et sans aucun autre signe pré-pubertaire (F.S.H. inférieure à 3 un.souris).

Le seul garçon examiné par nous, présentait une hypoplasie marquée des organes génitaux externes, avec verge minuscule, scrotum fort aplati et testicules difficiles à retrouver du fait de leur hypoplasie, mais paraissant en place.

PRADER a signalé une hypoplasie génitale avec ectopie testiculaire inguinale ou abdominale, un retard pubertaire avec augmentation des gonado-stimulines, des taux bas de 17 céto-stéroïdes urinaires chez les sujets les plus âgés.

De même, LAURANCE a retrouvé l'hypoplasie scrotale avec ectopie testiculaire, et dans un cas vérifié chirurgicalement, l'absence de gonades à l'intervention.

Telles sont donc les perturbations biologiques rencontrées dans ce syndrome et associant, rappelons-le, une dys-régulation glycémique et des troubles de la maturation gonadique. Nous pouvons y rattacher l'insuffisance de sécrétion de l'hormone somatotrope une fois notée (3), avec activité somatotrophique sérique très faible.

L'oligophrénie qui se manifeste progressivement chez ces enfants fait-elle partie intégrante du cadre clinique de ce syndrome ?

N'est-elle pas au contraire la conséquence d'une

souffrance cérébrale surajoutée, soit anté-natale lors de la période d'adynamie intra-utérine, soit obstétricale au cours d'un accouchement difficile chez un enfant hypotonique, soit encore néo-natale à l'occasion d'accidents hypoglycémiques patents ou non ?

Quoi qu'il en soit, l'oligophrénie est de degré variable, mais il s'agit habituellement plus d'une débilité mentale discrète que d'une grande encéphalopathie : le quotient intellectuel dans nos trois premiers cas varie entre 65 et 88.

Dans le quatrième cas au contraire, il s'agit d'une profonde arriération mentale : le quotient intellectuel d'abord impossible à évaluer du fait d'une extraordinaire apathie psychique (4 ans 1/2) a été par la suite estimé d'abord à 32 (10 ans), puis à 40 (11 ans). Le pronostic intellectuel est donc ici gravement compromis et les acquisitions ultérieures ne semblent pas devoir dépasser les automatismes de la vie courante.

L'ETIOLOGIE de ce syndrome reste encore actuellement totalement inconnue ; si l'on peut évoquer une foetopathie sur la présence d'anomalies neurologiques fréquentes en fin de grossesse, seule la découverte de l'agent causal et de son mode d'action pourrait permettre une conclusion ferme en ce sens.

A moins qu'il ne s'agisse d'une maladie héréditaire, comme le suggère l'atteinte familiale ici rencontrée pour la première fois : nous avons pu en effet observer chez le frère et la soeur, une histoire pathologique et un ensemble clinique identiques, sans que l'on puisse retrouver de cas semblables chez leurs ascendants ou collatéraux. Une consanguinité parentale est retrouvée dans une autre observation (4).

Nous n'avons pas retrouvé d'anomalies chromosomiques dans les cas étudiés (1, 2, 4).

P A T H O G E N I E

Si nous restons là encore dans le domaine des hypothèses, deux explications nous semblent néanmoins vraisemblables selon que l'on considère le trouble primitif de l'affection comme étant d'origine centrale ou périphérique.

Des lésions initiales des structures nerveuses d'encéphaliques pourraient en effet rendre compte d'une partie des symptômes rencontrés chez nos malades. C'est donc dire l'intérêt d'une étude systématique des différentes stimulines hypophysaires dont la dépendance souvent étroite vis à vis de l'hypothalamus est actuellement bien établie.

Et le rôle de l'hormone somatotrope nous semblerait alors primordial ; son dosage, récemment mis au point, fait appel à la méthode immuno-chimique, plus précise et plus sensible que l'étude du pouvoir de sulfatation. On en connaît les effets sur la mobilisation périphérique des lipides, dont témoigne d'ailleurs l'élévation du taux des acides gras non estérifiés du sérum (NEFA) chez le sujet à jeun ou après injection de l'hormone.

On peut donc admettre qu'une diminution de l'activité somatotropique sérique entraîne une accumulation lipidique périphérique.

A l'inverse, l'augmentation du taux de la somathormone en raison d'une inertie tissulaire avec non réponse du tissu adipeux, pourrait déclencher, après un certain laps de temps, un diabète sucré résistant à l'insuline.

L'hormone mobilisatrice des lipides (LMH) d'origine

anté-hypophysaire interviendrait également dans la mobilisation périphérique des graisses ; son isolement serait particulièrement intéressant car une thérapeutique efficace de l'obésité serait alors possible.

Les troubles de la maturation gonadique sont sans doute sous la dépendance de lésions diencephaliques : en effet, la sécrétion de l'hormone folliculo-stimulante (F.S.H.) et celle de l'hormone lutéinisante (L.H.) paraissent étroitement liées à l'activité hypothalamique alors que la troisième stimuline sexuelle (L.T.H.) échappe complètement à son influence.

Dans le domaine des glandes thyroïde et cortico-surrénale, la situation est à peu près identique, avec dépendance étroite de la T.S.H. et de l'A.C.T.H. vis à vis de l'hypothalamus : le fonctionnement sensiblement normal de ces glandes chez nos sujets suppose l'intégrité nerveuse des centres correspondants.

A l'opposé, ce syndrome pourrait être expliqué par un trouble primitif de la mobilisation des graisses périphériques, résultant d'un déficit enzymatique au niveau de l'une des étapes de cette mobilisation ; cette anomalie hypothétique bloquerait la néo-glucogénèse d'origine lipidique, ce qui pourrait expliquer l'accumulation de dépôts graisseux considérables et la tendance hypoglycémique habituelle de ces malades.

On voit donc que les problèmes étiologiques et physiopathologiques sont encore loin d'être résolus dans ce syndrome dont seules les manifestations cliniques sont actuellement bien analysées et dont les éléments biologiques sont encore à l'étude.

R E S U M E

Nous sommes donc devant un syndrome présentant une autonomie certaine et associant des éléments neurologiques, morphologiques et probablement biologiques.

Le début de l'affection est anté-natal, traduit par une adynamie d'abord intra-utérine, se prolongeant ensuite dans les premiers mois de la vie, par des accidents hypotoniques s'améliorant progressivement. La morphologie de ces enfants est vite dominée par une obésité remarquable par sa précocité d'apparition, généralement au cours de la première année, par son intensité considérable et rapidement croissante, par sa topographie particulière épargnant les extrémités dont l'acromi-crie est nette. Un retard statural discret vient encore accentuer l'adiposité du sujet.

Les perturbations biologiques sont dominées par les troubles de la glyco-régulation : tendance hypoglycémique initiale avec hypersensibilité à l'insuline, peut être responsable de crises convulsives, normoglycémie ensuite, et évolution ultérieure possible vers un diabète sucré. Une fois apparu, ce diabète reste évocateur par l'absence de toute acido-cétose, par son insulino-résistance habituelle et sa sensibilité aux sulfamides hypoglycémiants. Il existe en second lieu des troubles de la maturation gonadique, avec hypoplasie génitale, retard pubertaire, élévation du taux des gonado-stimulines et diminution des éliminations stéroïdiennes urinaires.

Il est permis de se demander si l'oligophrénie associée fait partie intégrante de notre syndrome ou résulte d'une souffrance cérébrale surajoutée, anté-natale ou néo-natale.

L'étiologie en est inconnue : nous rapportons cependant ici les premières observations familiales de cette affection.

La pathogénie exacte reste encore tout à fait hypothétique, mais il est permis de supposer un trouble initial siégeant au niveau de l'hypothalamus ou des enzymes assurant la mobilisation périphérique des lipides.

Il n'en demeure pas moins une entité clinique très certaine et biologique tout à fait probable en faveur du syndrome rapporté initialement par PRADER, LABHART et WILLI.

C O N C L U S I O N S

I- Il existe un syndrome clinique d'autonomie indiscutable, isolé pour la première fois en 1956 par PRADER, LABHART et WILLI et dont les manifestations initiales, qui relèvent d'une hypotonie importante, se révèlent dès la période néo-natale. Cette hypotonie, souvent d'ailleurs précédée d'une adynamie intra-utérine, ne s'améliore que lentement, au cours de la première année et entraîne un retard moteur important..

Simultanément, les autres éléments du syndrome se manifestent rapidement pour réaliser un aspect morphologique vite caractéristique, fait d'une obésité considérable, d'un retard statural modéré, d'une acromicrie des extrémités et d'une cryptorchidie. Une débilité mentale est habituelle chez ces enfants.

L'apparition ultérieure d'un diabète sucré est possible.

Des cas récents du même syndrome ont été rapportés dans une revue anglaise par LAURANCE.

II- Nous avons présenté ici quatre observations de ce syndrome qui est loin d'être exceptionnel.

Nous y avons retrouvé les principaux éléments neurologiques et morphologiques de l'affection dont la réalité nous semble incontestable.

III- Nous avons insisté sur les points suivants :

- Les troubles de la glyco-régulation nous semblent donner une individualité biologique à ce syndrome qui en possède déjà une bien nette cliniquement.

Il existe en effet chez nos plus jeunes malades, une tendance hypoglycémique spontanée allant de pair avec une hypersensibilité insulinique tout à fait remarquable ; et il est tentant d'en rapprocher les crises convulsives de la période néo-natale qui ont pu être provoquées par des accès hypoglycémiques méconnus. Cette tendance facile à l'hypoglycémie semble se corriger secondairement. Néanmoins, la survenue d'un diabète reste une évolution toujours possible.

- Une origine génétique peut être envisagée dans l'étiologie de ce syndrome, comme le suggère le caractère familial de nos deux premières observations, fait rapporté ici pour la première fois. Une consanguinité parentale est également retrouvée dans un autre cas.

IV- L'intérêt de l'isolement de ce syndrome tient au pronostic assez favorable qui s'attache à l'hypotonie néo-natale, dont l'amélioration est spontanée et progressive, à l'oligophrénie dont le degré reste généralement modéré et au diabète sucré éventuel, facilement contrôlé par la thérapeutique.

VU : LE DOYEN
L. BINET

VU : LE PRESIDENT
JULIEN-MARIE

VU : LE RECTEUR
ROCHE

B I B L I O G R A P H I E

PRADER A., LABHART A., und WILLI H. (Universitäts Klinik, Zurich)
Ein Syndrom von Adipositas, Kleinwuchs, Kryptorchismus und
Oligophrénie nach myatonieartigem Zustand im Neugeborenenalter.
Schweizerische Medizinische Wochenschrift, n°44 du 3 Novem-
bre 1956 (p. 1260).

LAURANCE B.M. (Derby)
Hypotonie, obesity, hypogonadism and mental retardation
in childhood.
Archives of Disease in Childhood, n°190, de Décembre 1961
(p. 690).

